

항암화학요법을 시행받은 부인암 환자에서 recombinant human erythropoietin의 임상적 유용성

연세대학교 의과대학 산부인과학교실, 여성생명과학연구소

김희연·김영태·김재욱·김성훈·김재훈·박용원

Clinical impact of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of gynecologic malignancies

Hee Yeon Kim, M.D., Young Tae Kim, M.D., Jae Wook Kim, M.D., Sung Hoon Kim, M.D.,
Jae Hoon Kim, M.D., Yong Won Park, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine,
Institute of Women's life Science, Seoul, Korea

Objective: To examine the influence of erythropoietin (Epokaine prefil[®]) on transfusion requirements, serum hemoglobin levels in patients with gynecologic malignancies under polychemotherapy and chemotherapy associated anemia.

Methods: From January 2001 to March 2003, 70 patients treated with chemotherapy due to gynecologic cancer from Severance hospital were included into this study. Patients were assigned to one of two groups (case group (n=28) and control group (n=42)). Patients in case group received 2000 U or 6000 U Epokaine[®] subcutaneously two or three times a week for more than 3 cycles (9 weeks), and patients in control group didn't received Epokaine[®] (n=42). If the hemoglobin levels of 1st, 2nd and 3rd cycle >1 g/dL above the baseline value and/or >12 g/dL, patients were classified as responders. Patients who required blood transfusions or if the hemoglobin levels of 1st, 2nd and 3rd cycle <1 g/dL were as non-responders.

Results: 28 cases of 70 patients were assessable for response and complication to Epokaine[®] application. In the Epokaine[®] group, 53%, 64%, 71% of the patients responded to the treatment (at 1st, 2nd and 3rd cycle, respectively) and only 7 patients (21.4%) required blood transfusions, whereas 28 patients in control group (66.7%) needed transfusion. Mean transfused units were 1.56 in case group and 3.55 in the control group ($P=0.03$). In case group, mean hemoglobin levels were significantly increased after the 1st, 2nd and 3rd cycle of chemotherapy (0.73 g/dL, 1.34 g/dL, 1.65 g/dL, respectively) compared with the mean baseline value.

Conclusion: We concluded that Epokaine[®] significantly decreases transfusions requirements and increases serum hemoglobin levels in patients with gynecological malignancies who are undergoing polychemotherapy. Therefore, Epokaine[®] would be effective in the treatment of anemia of gynecologic cancer patients receiving polychemotherapy.

Key Words: Recombinant human erythropoietin, Anemia, Chemotherapy, Gynecologic malignancy

서 론

접수일 : 2004. 8. 24.
주관책임자 : 김영태
E-mail: ytkchoi@yumc.yonsei.ac.kr

* 본 연구는 2005년도 한국여성암연구재단의 연구비 지원을 받아 수행되었음.

빈혈은 암환자에서 흔히 나타나는 합병증 가운데 하나이다. 특히 복합항암화학요법을 받는 암환자에서 흔히 나타난다.¹⁻¹² 전체 암환자의 50% 이상에서 약물 치료에

도 불구하고 빈혈이 생기고, 항암 치료를 받는 약 20% 환자에서 수혈을 요한다.¹³ 환자들은 감소된 혈색소치로 인한 전신 무력증, 피곤, 기면, 식욕감퇴, 집중력 감소, 우울, 정신력 감퇴, 호흡저하, 심보상부전 (cardiac decompensation) 등의 증상으로 고통 받게 된다. 따라서, 이들은 발열, 오한, 전율을 동반한 급성 알러지 반응, 바이러스 감염 (주로 간염), 조직적합 항원에 대한 감각, 면역억제 등의 만성적 문제와 같은 몇몇 위험에도 불구하고 수혈을 받게 된다.¹⁴ 환자에서 혈색소치가 정상화되면 생활 활력감 (well-being sense) 및 전신수행상태가 향상된다.¹⁵⁻¹⁹ 암 환자에서 혈색소치와 기분, 식욕으로 표현되는 삶의 질 사이에는 선형 연관성이 밝혀지면서 빈혈의 적절한 치료가 더욱 더 중요시되고 있다.¹⁶ 빈혈은 삶의 질적인 손상 외에도 예후와 연관된다. 낮은 혈색소치는 항암 치료나 방사선 치료에도 불구하고 낮은 생존율을 초래하는 독립적 예후 인자로 보고되어 왔다.²⁰⁻²²

이러한 빈혈의 가장 큰 원인으로 erythropoietin의 생성 감소를 들 수 있다. 빈혈로 인한 산소이동능력의 감소로 저산소혈증이 나타나면 정상인에서는 erythropoietin 생산이 유발된다. 몇몇 연구에서 항암 치료와 연관된 빈혈에서, 철 결핍, 급성 출혈 및 용혈이 나타나는 빈혈과는 달리, 혈색소 농도와 순환하는 erythropoietin 사이에 역선형 연관성이 관찰되었다.^{7,23,24} 부인암 환자의 항암 치료시 쓰이는 신독성 약물로 인해 erythropoietin을 생산하는 신기능이 손상되어 다수의 환자에서 만성 빈혈이 야기될 수 있음도 규명된 바 있다.³⁻⁸

1980년대 들어 유전 공학 기술의 발달에 의해 생화학적, 생리학적인 면역학적으로 인체의 erythropoietin과 같은 recombinant human erythropoietin의 생산이 가능하게 되어 erythropoietin은 만성 신부전증 환자나 혈액투석 환자에서 빈혈 치료제로 사용되었고, 이미 그 효과가 입증되었다.¹⁵ 또한, 오스트리아에서 다기관 환자-대조군 연구에서 상당수 만성 암 환자의 빈혈 교정에 있어 recombinant human erythropoietin 사용이 괄목할 만한 효과가 있음이 보고되었다.⁹ CDDP (cis-diaminedichloroplatinum)와 연관된 빈혈이

erythropoietin 치료로 교정됨을 밝힌 동물실험 결과도 알려져 있다.²⁵⁻²⁸

본 연구에서는 recombinant human erythropoietin alfa (Epokaine[®], CJ pharmacy, Seoul, Korea)을 항암 치료 중인 부인암 환자에게 투여하여, 빈혈 교정의 임상적 유효성을 평가하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2001년 1월부터 2003년 3월까지 연세의료원 산부인과를 내원하여, 부인암으로 진단 받고 항암 치료를 시행받은 70명의 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였다.

항암 치료와 연관된 빈혈 교정을 위해 Epokaine[®]을 투여한 군 28명을 실험군으로 Epokaine[®]을 투여하지 않은 군 42명을 대조군으로 선정하였다. 혈액 검사상 혈색소 감소로 항암 치료와 연관된 빈혈이 생겼다고 판단될 경우, 빈혈과 관련된 증상에 따라 수혈을 하거나 Epokaine[®]을 투여하였다.

2. 연구 방법

1) 복합항암화학요법

항암 치료 약물로는 cisplatin, carboplatin, paclitaxel, docetaxel, vincristine, etoposide, adriamycin 등을 사용하였다.

2) Epokaine[®] 투여법 (treatment regimen)

실험군 28명은 Epokaine[®]을 2000 U (n=14) 또는 6000 U (n=14)을 피하로 1주에 2-3번 주사하였으며, 총 9주간 투여하였다.

3) 빈혈 및 erythropoietin 평가

실험군의 경우 Epokaine[®] 투여 전의 기저 혈색소치와 erythropoietin치를 검사하였다. 항암 치료와 연관

된 빈혈이 생기면 Epokaine[®] 주사를 시작하였고, 다음 번 항암 치료 주기시 (3주 후) 항암 치료 약물이 들어가기 전 혈색소치를 검사하여 변화를 기록하였다. 대조군의 경우 항암 치료 시작전 기저 혈색소치를 검사하였고, 매 주기 항암 치료 후 다음번 항암 치료 주기시 (3주 후) 항암 치료 약물이 들어가기 전 혈색소치를 검사하여 변화를 기록하였다. 두 군 모두 항암 치료 동안 시행한 수혈 양을 각 주기별로 기록하였다. Epokaine[®]에 치료반응을 보인 환자들은 erythropoietin치 200 mU/mL 이상과 erythropoietin치 200 mU/mL 미만으로 구분하여 erythropoietin치와 치료반응과의 연관성이 있는지 분석하였다.

4) 실험군에서 치료반응 평가

Epokaine[®]을 투여한 실험군의 경우 항암 치료 각 1주기, 2주기, 3주기 후 혈색소치가 12 g/dL 이상되거나 기저치보다 1 g/dL 이상 상승한 경우에는 치료반응이 있는 것으로 판단하였다. 반면 Epokaine[®]을 투여함에도 불구하고 항암 치료와 연관된 심한 빈혈이 발생하여 수혈을 하거나 항암 치료 각 1주기, 2주기, 3주기 후 혈색소치가 감소하거나 기저치보다 1 g/dL 미만의 상승을 보이는 경우는 치료반응이 없는 것으로 판단하였다.

5) 전신수행상태

두 군의 환자들을 대상으로 하여 기본적인 신체검진 및 ECOG performance status (Eastern Cooperative Oncology Group performance status)를 측정하여 점수를 주었다.

6) 부작용 평가

Epokaine[®] 투여 후 24시간 이내의 경과기록을 토대로 GOG (Gynecologic Oncology Group)독성 평가 기준의 grade 2 이상의 약물 유해 반응을 보이는 경우에는 부작용으로 판단하였다. 매 주기마다 부작용의 유무를 검사했다.

7) 통계

Student's *t*-test 및 χ^2 -test (SPSS ver. 11.0)를 이용하였으며, $P < 0.05$ 일 때 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 연구 대상의 특성

Table 1. Patient characteristics (n=70)

	Case group (n=28)	Control group (n=42)
Age (years)	48.1±2.7 (25-67)	51.9±3.3 (21-74)
Ovarian cancer	16	21
Cervical cancer	8	21
Other gynecologic cancer	4	0
ECOG performance status (score)		
0-1	19	32
≥2	9	10
Baseline Hemoglobin (g/dL)	10.0±0.76	12.0±0.81
Hematocrit (%)	32.2±1.2	36.3±1.4
Chemotherapy regimen		
platinum based	24	42
non-platinum based	4	0
Chemotherapy alone	4	3
Chemotherapy + Surgery	20	20
Chemotherapy + Radiotherapy	7	19

총 70예의 대상환자의 특성을 Epokaine®을 투여한 실험군 (n=28)과 대조군 (n=42)의 두 군으로 나타냈다 (Table 1).

실험군과 대조군의 평균 연령은 각각 48.1세, 51.9세였고, 부인암의 종류에는 난소암 37예, 자궁경부암 29예, 기타암 4예였다. 항암 치료 시 platinum을 포함한 경우는 66예, platinum을 포함하지 않은 경우는 4예이었다. 두 군 모두 항암 치료만 시행받은 경우는 7예이었고, 나머지는 수술이나 방사선 치료를 병용하였다. 실험군과 대조군의 기저 혈색소치와 적혈구용적율치 (hematocrit)는 각각 10.0 g/dL, 32.2%와 12.0 g/dL, 36.3%였다.

2. 수혈 요구량

실험군과 대조군에서 수혈받은 환자는 각각 7예 (21.4%), 28예 (66.7%)로 실험군에서 적었고, 총 수혈 양도 대조군에 비해 적었다 (1-3 unit vs. 1-7 unit). 평균 수혈 양은 실험군과 대조군에서 각각 1.56 unit, 3.55 unit ($P=0.03$)였다 (Table 2).

Table 2. Blood Transfusion required

	Case group	Control group
Patients transfused	7	28
Patients not-transfused	21	14
Range of transfusion amount (unit)	1-3	1-7
Mean unit transfused (No.)*	1.56±0.8	3.55±1.4

* $P=0.03$

Table 3. Hb change during chemotherapy in case group

Response to Epokaine® therapy	1st cycle (3 weeks)	2nd cycle (6 weeks)	3rd cycle (9 weeks)
Hb increase ≥ 1 g/dL (response)	15	18	20
Hb increase 0-1 g/dL (no response)	4	4	1
Hb decrease (no response)	5	1	0
Average Hb increase	0.73	1.34	1.65
Patients transfused (person)	4	5	7
Response rate (%)	53	64	71

3. Epokaine®을 투여한 군에서 혈색소치 변화

실험군 28예에서 치료 반응을 평가하였다. 항암 치료 각 1주기, 2주기, 3주기 후 15예 (53%), 18예 (64%), 20예 (71%)가 치료 반응을 보였고, 항암 치료 각 1주기, 2주기, 3주기 후 혈청 혈색소치는 기저치보다 각각 0.73 g/dL, 1.34 g/dL, 1.65 g/dL 증가하였다 (Table 3, Fig. 1).

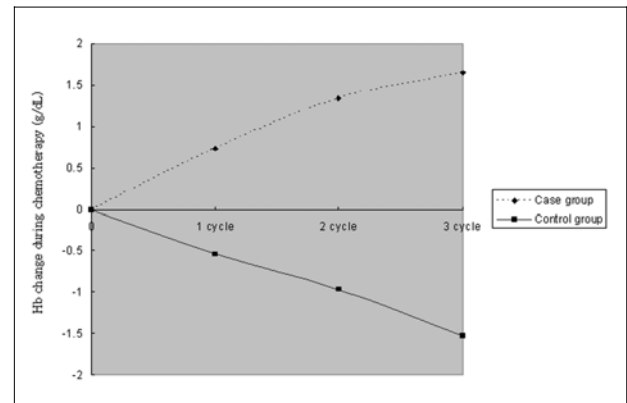


Fig. 1. Hb change during chemotherapy.

Table 4. Dosage of Epokaine[®] in the response group

Response group (Hb increase ≥ 1 g/dL)	1st cycle (3 weeks)	2nd cycle (6 weeks)	3rd cycle (9 weeks)
Epokaine [®] 2000 U	9	9	9
Epokaine [®] 6000 U	6	9	11

 $P=0.25$

4. 치료반응군에서 Epokaine[®] 투여량

실험군에서 항암 치료 각 1주기, 2주기, 3주기 후 치료반응을 보인 15예, 18예, 20예에서 Epokaine[®] 투여량은 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($P=0.25$)(Table 4).

5. 실험군에서 투여 전 erythropoietin 농도와 치료반응과의 관계

각 주기별로 치료반응을 보인 환자들을 혈중 erythropoietin이 200 mU/mL 이상과 200 mU/mL 미만으로 구분하여 혈중 erythropoietin과 치료반응과의 연관성이 있는지 분석하였다. Epokaine[®]에 대한 반응 정도와 Epokaine[®] 투여 전의 혈중 erythropoietin 농도와의 연관성은 없었다.

6. Epokaine[®] 투여 시 부작용

Epokaine[®]을 투여한 군에서 2예에서만 grade 2의 두통, 오심 및 구토의 약물 유해 반응을 보여 Epokaine[®] 투여를 중단하였다. 그 외의 환자들은 비교적 잘 견뎠고, 수혈 시에 나타나는 발열, 오한 등의 급성 알러지 반응도 없었다.

고 찰

빈혈은 암환자에서 흔히 나타나는 합병증 가운데 하나이다. 특히 복합항암화학요법을 받는 암환자에서 더욱 흔히 나타난다.¹⁻¹² 세포 독성의 항암 치료시 골수모

세포 (myeloid stem cells)와 적혈구생산전구세포 (erythrocytic progenitors)의 분화억제로 빈혈이 생기거나 기존의 빈혈이 악화되는 것으로 밝혀져 있다.²³⁻²⁵ 전체 암환자의 50% 이상에서 빈혈이 생겨 삶의 질이 떨어지게 되고, 항암 치료를 받는 약 20%의 환자에서 수혈을 필요로 한다고 보고되었다.¹³ 비록 수혈로 인한 합병증이 급격히 감소하였다고 하더라도 여전히 수혈시 20%에서 적어도 발열, 두드러기, 감염성 질환의 이환, 적혈구 부적합, 지혈인자 희석, 대사성 구연산 (metabolic citrate) 독성, 혈전정맥염, 순환량 과부하 등의 부작용이 있다.²⁹ 이러한 점들을 고려해보면, 항암 치료와 관련된 빈혈을 효과적으로 치료하는 것은 환자들의 삶의 질을 향상시키고, 빈혈의 여러 증상들과 수혈의 위험을 감소시킬 수 있게 한다고 하겠다.

항암 치료와 관련된 빈혈의 기전은 CDDP와 관련된 빈혈과 마찬가지로 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 몇몇 연구자들은 신독성 또는 신장에서 적혈구 생성 자극 호르몬인 erythropoietin을 생성하는 세포의 손상으로 인한 erythropoietin 결핍이 빈혈을 일으킨다고 주장하였다.²⁻⁶ 부적절한 erythropoietin 반응과 연관있다고 보여지나 혈색소 농도와 순환하는 erythropoietin 농도 사이의 선형 연관성은 없는 것으로 보고되었다.^{7,23,24} 빈혈시 erythropoietin에 대한 반응은 항암 치료시 CDDP를 포함하든 안 하든 유사한 점으로 미루어 보아 항암 치료시 CDDP로 인한 신독성과 무관하게 erythropoietin 결핍은 빈혈에 영향을 미친다고 보고되었다.⁸ Erythropoietin은 유전자 재조합 기법에 의해 생산이 가능하게 되었고, 이미 만성 신기능부전 환자에서 120-360 unit/kg/week 투여로 충분한 빈혈개선 효과가 있다고 보고되었다.¹⁵ 최근, 몇몇 연구들은 이러한

recombinant human erythropoietin이 악성 종양, 류마치스 관절염 등의 만성 질환의 빈혈 개선에 효과가 있다는 흥미있는 결과들을 보고하였다.^{8,29-35} 수많은 무작위 임상연구에서 암환자의 빈혈 치료 및 항암 치료나 방사선 치료시 나타나는 빈혈을 예방하기 위해 recombinant human erythropoietin을 사용했고, 반응을 정도는 40-85%였으며, erythropoietin 사용시 혈색소치가 증가하고, 더 적은 양과 빈도의 수혈을 하게 된다고 보고하였다.^{13-16,31} 더욱 중요한 것은 erythropoietin 사용시 환자들의 에너지 수준, 기능상태, 전반적인 삶의 질이 유의하게 향상된다는 것이다.³² 본 연구에서는 Epokaine[®]을 투여한 실험군에서 항암 치료 각 1주기, 2주기, 3주기 후 53%, 64%, 71%가 치료 반응을 보였다. 또한, 항암 치료 3주기 동안 총 28예 중 7예 (21.4%)가 수혈 받았으며, 이는 대조군 총 42예에서 항암 치료 3주기 동안 28예 (66.7%)나 수혈받은 것에 비해 적었다. 본 연구에서 삶의 질의 평가와 측정은 환자들의 ECOG performance status를 측정하였다. ECOG performance status는 Epokaine[®]을 투여한 군과 대조군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 연구에서 Epokaine[®]은 피하주사로 투여하였는데, 이는 피하 축적부위에서 서서히 방출되므로 정맥주사보다 낮은 농도지만 좀 더 지속적으로 혈청농도를 유지한다고 알려져 있어,^{28,34} 낮은 용량의 erythropoietin이라도 피하주사로 투여하게 되면 충분한 효과를 볼 수 있다고 생각하였다. 더욱이, 만성 신부전이나 다른 혈액질환 환자의 빈혈시 Epokaine[®]의 피하주사가 충분히 효과가 있고 안전하다는 보고가 있었다.³⁰⁻³²

최근 recombinant human erythropoietin 치료지침에서는 혈색소치 10 g/dL 이하의 항암 치료와 연관된 빈혈이 보일 경우, 주 3회 150 U/kg 단위로 4주간 투여하거나, 주 1회 40000 U 단위를 주는 것을 권장하고 있다. 낮은 용량의 recombinant human erythropoietin으로도 항암 치료와 연관된 빈혈을 효과적으로 치료할 수 있다고 보고한 연구들도 있었다. 본 저자들은 28예에서 Epokaine[®] 2000 U (n=14) 또는 6000 U (n=14)을 피하로 1주에 2-3번 주사하여, 9주간 투여하였을

때 대조군에 비해 혈색소치가 증가하였다. 그러나, Epokaine[®]을 2000 U 투여한 14예와 6000 U 투여한 14예의 혈색소 증가치에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

이미 CDDP와 관련된 빈혈에서 치료 전의 혈청 erythropoietin 농도가 recombinant human erythropoietin에 대한 치료반응을 나타내는 인자가 아니란 것은 잘 알려져 있다.²⁷⁻²⁹ 본 연구도 마찬가지로, Epokaine[®]에 대한 반응정도와 Epokaine[®] 투여 전의 erythropoietin 농도와는 연관성은 없었다.²⁷⁻²⁹ 대개의 경우 치료 전의 혈청 erythropoietin 농도는 낮았고, 2예에서만 200 mU/mL 이상을 보였다.

Cascinu 등은 recombinant human erythropoietin 투여 3주 후 58% 환자에서 목표한 혈색소치에 이르렀고, 6주 후 74%, 9주 후 82%에 각각 이르렀다고 보고하였다.²⁸ Recombinant human erythropoietin 치료를 지속적으로 하게되면 처음에 erythropoietin에 반응이 없던 환자도 혈색소치가 증가할 수 있음을 생각해 볼 수 있다.⁹ 사실, 만성 신부전 환자나 다발성 골수증 환자의 빈혈에서도 erythropoietin에 늦게 반응하는 경우가 있었다.^{30,31} 또한, Abels 등도 CDDP와 관련된 빈혈 치료에서도 이러한 유사한 결과가 있었다.³

Recombinant human erythropoietin 투여 후의 이상반응으로는 주사 후 일시적으로 나타나는 근육 통증이나 감기 증상, 고혈압, 두통, 동정맥류의 혈전 등이 있으나 일반적으로 좋은 내성을 나타낸다고 보고되었다. 본 연구에서의 이상반응으로는 두통, 오심 및 구토가 각각 1예씩 있었다. 최근에는 androgen, ascorbic acid, vitamin D와 다른 cytokine과 growth factor의 보조요법으로 recombinant human erythropoietin 투여 효과를 증폭시키는 방법도 연구되고 있다.^{31,32}

결론적으로, 본 저자들은 복합항암화학요법을 시행받는 부인암 환자에서 Epokaine[®]을 투여하면 적은 양과 빈도로 수혈받게 되고, 혈청 혈색소치도 증가함을 확인하였다. 따라서 Epokaine[®]은 부인암 환자의 항암 치료시 유발되는 빈혈치료에 유효하다고 판단된다.

본 연구에서 좀 더 많은 환자들을 대상으로 연구하고,

후향적 연구가 아닌 무작위, 이중맹검법을 적용하여 실험군과 대조군을 비교하는 전향적 연구가 요망된다고 하겠다. Epokaine[®]을 임상적으로 적용하기 위해서는 비용-효과면에 대한 연구도 뒷받침되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Abels RI. Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patients who have cancer. *Semin Oncol* 1992; 19(3 Suppl 8): 29-35.
- Johnston E, Crawford J. The haematologic support of the cancer patients. In: Berger A, Portenoy RK, Weissman DE, eds. *Supportive Oncol*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1998; 549-69.
- Abels RI. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anaemia of cancer. *Acta Haematol* 1992; 87(1 Suppl): 4-11.
- Hasegawa I, Tanaka K. Serum erythropoietin levels in gynecologic cancer patients during cisplatin combinant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 65-8.
- Henry DH, Abels RI. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer and chemotherapy-induced anemia: results of double-blind and open-label follow-up studies. *Semin Oncol* 1994; 21 (2 Suppl 3): 21-8.
- Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995; 95: 1650-9.
- Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spirak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Eng J Med* 1990; 322: 1689-92.
- Falkson CI, Keren-Rosengerg S, Uys A, Falkson G, Stevens K, Vermaak WJ. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer-related anaemia. *Oncology* 1994; 51: 497-501.
- Cascinu S, Fedeli A, Del-Ferro E, Luzi Fedeli S, Catalano G. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia: a randomized, double-blind trial with placebo. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1058-62.
- Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Krainer M, Kuhrer I, Sagaster P, et al. Erythropoietin treatment for chronic anemia of selected hematological malignancies and solid tumors. *Ann Oncol* 1993; 4: 161-7.
- Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Salmonigg H, Schuster J. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994; 84: 1056-63.
- Markman M, Reichman B, Hakes T, Rubin S, Jones W, Lewis JL Jr, et al. The use of recombinant human erythropoietin to prevent carboplatin-induced anemia. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 172-6.
- Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639-47.
- Skillsings JR, Sridhar FG, Wong C, Paddock L. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy: a retrospective cohort study. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 22-5.
- Beguín Y, Loo M, R Zilk S, Sautois B, Lejeune F, Rorive G, et al. Early prediction of response to recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of renal failure by serum transferrin receptor and fibrinogen. *Blood* 1993; 82: 2010-6.
- Leitgeb C, Pecherstorfer M, Fritz E, Ludwig H. Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin. *Cancer* 1994; 73(10): 2535-42.
- Schipper H, Clinch J, McMurray A. Measuring the quality of life of cancer patients: the functional living index-cancer: development and validation. *J Clin Oncol* 1984; 2: 472-83.
- Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA* 1994; 272: 619-26.
- Priestman TJ, Baum M. Evaluation of quality of life in patients receiving treatment for advanced breast cancer. *Lancet* 1976; 24: 899-900.
- Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36: 842-54.
- Manegold C. The causes and prognostic significance of low hemoglobin levels in tumour patients. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 (Suppl 4): 17-9.
- Nowrousian MR, Kasper C, Oberhoff C, Essers U, Voigtmann R, Gallash W, et al. Pathophysiology of cancer-related anaemia. In: Smith JF, Boogaerts MA, Ehmer B, eds. *RhErythropoietin in Cancer Supportive Treatment*. New York: Marcel Dekker Inc 1996; 13-34.
- Alexopoulos CG, Chalevelakis G, Katsoulis C. Adverse effect of cis-diamminedichloroplatinum II (CDDP) on porphyrin metabolism in man. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 17: 165-70.
- Platanias LC, Miller CB, Mick R. Treatment of chemotherapy-induced anemia with recombinant human erythropoietin in cancer patients. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2021-6.
- Matsumoto T, Endoh K, Kamisango K. Effect of recombinant human erythropoietin in anticancer drug-induced anaemia. *Br J Haematol* 1990; 75: 463-8.
- Miller CB, Platanias LC, Mills SR, Zahurak ML, Ratain MJ, Ettinger DS, et al. Phase I-II trial of erythropoietin in the treatment of cisplatin-associated anemia. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 98-103.
- Henry DH, Brooks BJ Jr, Case DC Jr, Fishkin E, Jacobson R, Keller AM, et al. Recombinant Human Erythropoietin Therapy for Anemic Cancer Patients Receiving Cisplatin Chemotherapy. *Cancer J Sci Am* 1995; 1: 252.
- Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Cisplatin-associated anaemia treated with subcutaneous erythropoietin. A pilot study. *Br J Cancer* 1993; 67: 156-8.
- Kurz Ch, Marth Ch, Windbichler G, Lahousen M, Medl M, Vavra N, Sevela P. Erythropoietin treatment under polychemotherapy in patients with gynecologic malignancies: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 461-6.
- Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MRK, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989; 111: 992-1000.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Hocker P, Gisslinger H, Barnas U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322: 1693-9.

32. Cazzola M, Ponchio L, Beguin Y, Rosti V, Bergamaschi G, Liberato NL, et al. Subcutaneous erythropoietin for treatment of refractory anemia in hematologic disorders. Results of a phase I/II clinical trial. Blood 1992; 79: 29-37.
33. Palcic B, Skarsgard LD. Reduced oxygen enhancement ratio at low doses of ionizing radiation. Radiat Res 1984; 100: 328-39.
34. Lavey RS. Clinical trial experience using erythropoietin during radiation therapy. Strahlenther Onkol 1998; 174(4 Suppl): 24-30.
35. Jilani SM, Glaspy JA. Impact of epoetin alfa in chemotherapy-associated anemia. Semin Oncol 1998; 25: 571-6.

= 국문초록 =

목적: 복합항암화학요법 (polychemotherapy)을 시행받은 부인암 환자에서 항암 치료와 연관된 빈혈이 나타날 경우 recombinant human erythropoietin (Epokaine[®]) 투여 시 수혈 양과 혈청 혈색소치에 어떠한 영향을 미치는지 알고자 하였다.

연구 방법: 본 연구는 2001년 1월부터 2003년 3월까지 연세의료원 산부인과를 내원하여, 부인암으로 진단 받고 항암 치료를 시행 받은 70명의 환자들을 후향적으로 조사하였다. 항암 치료와 연관된 빈혈 교정을 위해 Epokaine[®]을 투여한 군 28명을 실험군으로, Epokaine[®]을 투여하지 않은 군 42명을 대조군으로 선정하였다. Epokaine[®]을 투여한 실험군 28명은 Epokaine[®]을 각 2000 U (n=14) 또는 6000 U (n=14)을 피하로 1주에 2-3번 주사하였으며, 3주기 (9주간) 투여하였다. Epokaine[®]을 투여한 실험군의 경우 항암 치료 각 1주기, 2주기, 3주기 후 혈색소치가 12 이상 되거나 기저치보다 1 이상 상승하는 경우 치료반응이 있다고 판단하고, 혈색소치가 도리어 감소하거나 기저치보다 1 미만으로 떨어지는 경우 치료반응이 없다고 판단했다.

결과: Epokaine[®]을 투여한 실험군 28명에서 Epokaine[®]의 치료반응 및 부작용을 평가하였다. Epokaine[®]을 투여한 실험군에서 항암 치료 각 1주기, 2주기, 3주기 후 53%, 64%, 71%가 치료반응을 보였다. 항암 치료 3주기 동안 총 28명 환자 중 7명 (21.4%)이 수혈하였으며, 이는 대조군 총 42명의 환자가 항암 치료 3주기 동안 28명 (66.7%)이나 수혈한 것에 비해 적었다. 평균 수혈량은 Epokaine[®]을 투여한 실험군에서 1.56 unit 였고, 대조군에서 3.55 unit으로 나타나 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($P=0.03$). Epokaine[®]을 투여한 실험군에서 항암 치료 각 1주기, 2주기, 3주기 후 혈청 혈색소치는 기저치보다 각각 0.73 g/dL, 1.34 g/dL, 1.65 g/dL 증가하였다. Epokaine[®]을 투여한 실험군에서 2명의 환자만 약물 부작용을 보였다.

결론: 본 연구에서 부인암에서 항암 치료와 연관된 빈혈이 나타날 경우 Epokaine[®]을 투여하면 수혈 빈도 및 수혈 양을 줄일 수 있고, 혈청 혈색소치가 증가함을 알 수 있었다. 따라서 Epokaine[®]은 부인암 환자의 항암 치료시 유발되는 빈혈 치료에 유효하다고 판단된다.

중심단어: Recombinant human erythropoietin, 빈혈, 항암 치료, 부인암
